

T S5/FULL/1

5/19/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013790372

WPI Acc No: 2001-274583/200129

XRAM Acc No: C01-083452

Drug combination of soft steroid and beta-2-adrenoceptor agonist, administered by inhalation for effective treatment of respiratory or allergic diseases, e.g. asthma

Patent Assignee: ASTA MEDICA AG (ASTA); VIATRIS GMBH & CO KG (VIAT-N)

Inventor: ENGEL J; HEER S; KUSS H; SZELENYI I; POPPE H

Number of Countries: 059 Number of Patents: 006

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|--------------|------|----------|---------------|------|----------|----------|
| DE 19947235 | A1 | 20010405 | DE 1047235 | A | 19990930 | 200129 B |
| WO 200122956 | A2 | 20010405 | WO 2000EP9392 | A | 20000926 | 200129 |
| AU 200079074 | A | 20010430 | AU 200079074 | A | 20000926 | 200142 |
| EP 1216047 | A2 | 20020626 | EP 2000969304 | A | 20000926 | 200249 |
| | | | WO 2000EP9392 | A | 20000926 | |
| BR 200014374 | A | 20020625 | BR 200014374 | A | 20000926 | 200251 |
| | | | WO 2000EP9392 | A | 20000926 | |
| CZ 200201095 | A3 | 20020814 | WO 2000EP9392 | A | 20000926 | 200263 |
| | | | CZ 20021095 | A | 20000926 | |

Priority Applications (No Type Date): DE 1047235 A 19990930

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19947235 A1 8 A61K-031/56

*WO=200122956=A2 G A61K-031/00

Designated States (National): AU BG BR BY CA CN CZ DZ EE GE HR HU ID IL IN IS JP KR KZ LT LV MK MX NO NZ PL RO RU SG SI SK TR UA US UZ YU ZA

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

AU 200079074 A A61K-031/00 Based on patent WO 200122956

EP 1216047 A2 G A61K-031/57 Based on patent WO 200122956

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

BR 200014374 A A61K-031/00 Based on patent WO 200122956

CZ 200201095 A3 A61K-031/56 Based on patent WO 200122956

Abstract (Basic): DE 19947235 A1

NOVELTY - A pharmaceutical composition contains a 'soft' steroid or its ester (A) and/or at least one beta2-adrenoceptor agonist (B), for simultaneous, sequential or separate administration by inhalation for the treatment of respiratory diseases.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are included for: (i) a medicament for the treatment of allergies and/or respiratory diseases, containing effective amounts of loteprednol (A') and at least one beta2-sympathicomimetic agent (B) in free or fixed combination, optionally together with conventional auxiliaries or carriers; (ii) the preparation of medicaments as in (i) by mixing and formulating the appropriate components; and (iii) the use of (A') and (B') for the preparation of a medicament for use as in (i).

ACTIVITY - Antiasthmatic; antiinflammatory; respiratory; antiallergic. In tests for the inhibition of ovalbumin-induced cleavage-phase eosinophilia in sensitized guinea pigs by intrapulmonary administration, loteprednol at 0.001 mg/kg alone gave 10.5% inhibition, formoterol at 0.001 mg/kg alone gave 20.4% inhibition and a combination

of loteprednol and formoterol each at 0.001 mg/kg gave 64.5% inhibition.

MECHANISM OF ACTION - beta2-Adrenoceptor agonist; tumor necrosis factor-alpha release inhibitor.

USE - For treating respiratory tract diseases such as diseases of the lower respiratory tract, chronic obstructive respiratory tract diseases, bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis, pulmonary emphysema with reversible obstruction and other bronchial diseases; and also for treating allergies such as allergic conjunctivitis.

ADVANTAGE - The (A)/(B) combinations are markedly more effective than either agent alone in inhibiting lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha release from diluted human blood and in inhibiting ovalbumin-induced cleavage-phase eosinophilia in sensitized guinea pigs. Compared with conventional corticosteroids such as budesonide, (A) have markedly reduced side-effects and toxicity and higher therapeutic index when used in treatment of cleavage-phase eosinophilia. The (A)/(B) combinations are highly effective when administered by inhalation and easy to administer in aerosol form.

pp; 8 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Components: The 'soft' steroid (A) is loteprednol and the beta2-sympathomimetic agent (B) is formoterol, salmeterol or reproterol.

Title Terms: DRUG; COMBINATION; SOFT; STEROID; BETA; ADRENOCEPTOR; AGONIST; ADMINISTER; INHALE; EFFECT; TREAT; RESPIRATION; ALLERGIC; DISEASE; ASTHMA

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/00; A61K-031/56; A61K-031/57

International Patent Class (Additional): A61K-031/045; A61K-031/165;

A61P-011/00; A61P-011/06

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B01-B02; B04-A06; B10-B03B; B14-G02A; B14-K01;

B14-K01A; B14-L01; B14-N03

Chemical Fragment Codes (M2):

03 G013 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H402 H441 H481 H5 H541 H8 J0 J011 J3
J341 M210 M211 M272 M281 M312 M313 M321 M331 M332 M342 M343 M373
M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 P431 P617 P820
P822 P922 R06643-K R06643-T R06643-M R06644-K R06644-T R06644-M

04 G010 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H5 H581 H8 M280 M311
M312 M314 M315 M321 M332 M342 M343 M373 M383 M391 M393 M414 M431
M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 P431 P617 P820 P822 P922 R16589-K
R16589-T R16589-M R18850-K R18850-T R18850-M

05 D011 D015 D932 G016 G100 H1 H102 H182 H2 H201 H212 H4 H403 H442 H481
H8 J5 J522 L9 L910 M210 M211 M273 M282 M312 M313 M321 M332 M342 M343
M373 M383 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P431
P617 P820 P822 P922 R06392-K R06392-T R06392-M

06 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H8 M210 M214 M233 M273 M281
M311 M312 M321 M332 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M531
M540 M782 M904 M905 M910 P431 P617 P820 P822 P922 R02007-K R02007-T
R02007-M R06679-K R06679-T R06679-M

Chemical Fragment Codes (M5):

01 M431 M782 M904 M905 P431 P820 P822 P922 R19354-K R19354-T R19354-M

02 M431 M782 M904 M905 P431 P820 P822 P922 R19354-K R19354-T R19354-M

Derwent Registry Numbers: 2007-U

Specific Compound Numbers: R19354-K; R19354-T; R19354-M; R19354-K; R19354-T;
; R19354-M; R06643-K; R06643-T; R06643-M; R06644-K; R06644-T; R06644-M;
R16589-K; R16589-T; R16589-M; R18850-K; R18850-T; R18850-M; R06392-K;
R06392-T; R06392-M; R02007-K; R02007-T; R02007-M; R06679-K; R06679-T;
R06679-M

Key Word Indexing Terms:

01 147169-1-0-0-CL 111165-1-0-0-CL 95529-1-0-0-CL 106472-0-0-0-CL

105475-0-0-0-CL 106444-0-0-0-CL

?

18025

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22956 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/00

Dresden (DE). HEER, Sabine [DE/DE]; Lindener
Strasse 13, 01445 Radebeul (DE). ENGEL, Jürgen
[DE/DE]; Erlenweg 3, 63755 Alzenau (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09392

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA,
CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR,
KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
TR, UA, US, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE).(30) Angaben zur Priorität:
199 47 235.1 30. September 1999 (30.09.1999) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der Pikardie 10,
01277 Dresden (DE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SZELENYI, Ist-
van [DE/DE]; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE).
POPPE, Hildegard [DE/DE]; Kieker Strasse 6, 01109Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: NOVEL COMBINATION OF LOTEPREDNOL AND β_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS

WO 01/22956 A2

(54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION VON LOTEPREDNOL UND β_2 -ADRENOZEPTOR-AGONISTEN(57) Abstract: The invention relates to a novel combination of a soft steroid, especially loteprednol, and at least one β_2 -adrenoceptor agonist for treating allergies and/or respiratory tract diseases simultaneously, sequentially or separately; to medicaments containing said combination, to methods for producing such medicaments and to the use of the novel combination for producing medicaments for the simultaneous, sequential or separate treatment of allergies and/or respiratory tract diseases.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere loteprednol, und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, die Kombination enthaltende Arzneimittel, Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel und die Verwendung der neuen Kombination zur Herstellung von Arzneimitteln zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

Neue Kombination von Loteprednol und β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Die Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, die Kombination enthaltende Arzneimittel, Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel und die Verwendung der neuen Kombination zur Herstellung von Arzneimitteln zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

Weltweit nimmt die Zahl der Patienten, die an Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, wie Asthma bronchiale, leiden, stark zu.

Studien haben ergeben, daß in den industrialisierten Ländern, 5 - 10 % der Bevölkerung an Asthma leiden. Trotz intensiver Forschungsaktivität ist die Pathogenese des bronchialen Asthma immer noch nicht vollständig geklärt. Obwohl in den vergangenen Jahren zahlreiche neue effektive Arzneimittel in der Therapie eingeführt worden sind, ist die Behandlung dieser Erkrankung immer noch nicht zufriedenstellend. Besonders besorgniserregend ist die Tatsache, daß viele Asthmatiker nicht ausreichend therapiert werden.

Asthma bronchiale ist eine Erkrankung der unteren Atemwege. Sie äußert sich in der Kontraktion der bronchialen glatten Muskulatur, die zu einer akuten Atemnot führt. Neben dieser Bronchokonstriktion steht aber eine chronische Entzündung im Vordergrund des asthmatischen Geschehens. Diese chronische, stets fortschreitende Entzündung kann unter Umständen zur weiteren Schädigung der bronchialen Schleimhaut und somit zu strukturellen Veränderungen des Bronchialbaumes führen. Infolge dieser Schädigungen kann eine irreversible Einengung der Bronchien auftreten. Demzufolge ist es erforderlich, die Asthmatiker so zu behandeln, daß sie frei von den akuten asthmatischen Anfällen sind und gleichzeitig die der Erkrankung zugrunde liegende Entzündung reduziert wird.

Um einen akuten Asthmaanfall zu beheben bzw. seinem Auftreten vorzubeugen, eignen sich die β_2 -Mimetika am besten. Inzwischen sind β_2 -Agonisten mit Kurz- und Langzeitwirkung auf dem Markt. Um β_2 -Adrenozeptor-bedingte Nebenwirkungen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können, zu vermeiden, sollten die langanhaltend wirksame β_2 -Mimetika nur zweimal am Tag angewendet werden. Demgegenüber kann von den sog. Kurzzeit- β_2 -Mimetika bei Bedarf Gebrauch gemacht werden. Asthmatiker setzen β_2 -Mimetika gern ein, weil sie die akuten Symptome sofort beheben. Weniger bewußt werden die entzündlichen Medikamente, wie Corticosteroide angewandt, da sie die Atemnot nicht beseitigen und somit der Patient keine unmittelbare Verbesserung seines Zustandes verspürt.

Loteprednol gehört zu den sog. "soft" Corticosteroiden. Diese sog. "soft" Corticosteroide (Softsteroid) zeichnen sich dadurch aus, daß sie durch eine sog. Ein-Schritt-Reaktion z.H. durch Hydrolasen, Esterasen ohne Beteiligung der überwiegend hepatisch lokalisierten Cytochrom P450 Monooxydase-Enzyme inaktiviert werden. Dadurch kommt es, wenn überhaupt, nur zu sehr geringen Plasmakonzentrationen, die nicht ausreichen, um die klassischen Corticosteroid-Nebenwirkungen wie Wachstumsretardierung, Osteoporose, Erhöhung der intraokulären Druckes hervorzurufen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neue Kombination von einem Soft-Steroid und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten bei der Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen bei Säugetieren, insbesondere beim Menschen, vorteilhaft ist. Die Verabreichung der Kombination kann simultan, sequentiell oder separat zur topischen Behandlung durch Inhalation erfolgen.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist Loteprednol und dessen pharmazeutisch annehmbare Ester, insbesondere Loteprednol Etabonat ein besonders geeignetes Soft-Steroid. Die Herstellung von Loteprednol und Loteprednol Etabonat ist beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. DE 31 26 732, dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,996,335 und dem korrespondierenden japanischen Patent Nr. JP-89 011 037 beschrieben.

Weitere erfindungsgemäß geeignete Soft-Steroide sind beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. 37 86 174, dem korrespondierenden europäischen Patent

Nr. EP 0 334 853 sowie dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,710,495 beschrieben.

Loteprednol ist zur Behandlung der allergischen Conjunctivitis und Uveitis in den Vereinigten Staaten zugelassen. Dabei wurde es gezeigt, daß topisch verabreichtes Loteprednol den intraokulären Druck im Gegensatz zu den nicht-„soft“ Corticosteroiden nicht erhöht und im Plasma war es nicht nachzuweisen (Noble and Goa, BioDrugs 10:329-339, 1998). Infolge der genannten Ein-Schritt-Reaktion wird bei der inhalativen Gabe auch der verschluckte Anteil in der Leber sofort inaktiviert. Daher kann auch dieser Anteil keine Nebenwirkungen hervorrufen.

β_2 -Mimetika (β_2 -Sympathomimetika) sind Medikamente, die die β_2 -Adrenorezeptoren selektiv stimulieren und dadurch die Bronchien zur Relaxation bringen. Außerdem hemmen sie über die Hemmung der Freisetzung mancher endogener Mediatoren auch die Ödembildung und fördern die mukoziliäre Clearance. Sie beheben den akuten Anfall (Atemnot infolge der Bronchokonstriktion) sehr schnell. Ihre Wirkung hält unterschiedlich lange an: die z.B. von Salbutamol (Kurzzeit- β_2 -Mimetika) 4 - 6 Stunden; die von Formoterol oder Salmeterol (Langzeit- β_2 -Mimetika) bis zu 12 Stunden. Ein großer Vorteil von Formoterol dem Salmeterol gegenüber ist, daß die bronchodilatatorische Wirkung von Formoterol nicht nur lange anhält sondern sofort wie bei den Kurzzeit- β_2 -Mimetika eintritt (Palmqvist et al., J. Allergy Clin. Immunol. 89:844-849, 1992).

Formoterol, Salmeterol und Salbutamol können auch in Form der pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden, wobei Formoterol-Fumarat, Salmeterolxinafoat und Salbutamolsulfat bevorzugt sind. Besonders bevorzugt ist Formoterol-Fumarat-Dihydrat.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform kann als β_2 -Mimetikum Reproterol oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden, wobei Reproterolhydrochlorid bevorzugt ist.

Die Verabreichung dieser Wirkstoffe erfolgt als Inhalation mit Hilfe von Dosieraerosolen (MDI) oder Pulverinhalatoren (MPDI). Durch die inhalative Verabreichung kann nicht nur die Dosis sondern auch das Auftreten möglicher unerwünschter Wirkungen reduziert werden.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Kombination von einem "soft" Corticosteroid, vorzugsweise Loteprednol und einem β_2 -Mimetikum, vorzugsweise Salbutamol oder Formoterol, wobei die Einzelkomponente dieser Kombination in der Therapie des Asthma bronchiale gleichzeitig, hintereinander oder einzeln inhalativ verabreicht werden können. Besonders vorteilhaft ist eine fixe Kombination der beiden wirksamen Komponenten, da in diesem Fall der Patient nur ein Dosieraerosol braucht und somit die wirksame Behandlung für den Patienten leichter ist.

Die Gründe für die in der Erfindung beschriebene Kombination lassen sich experimentell untermauern.

In vitro wurden Untersuchungen zur Beeinflussung der Freisetzung des pro-inflammatorischen Cytokins $\text{TNF}\alpha$ im 1:5 verdünnten Humanblut. Die Stimulation erfolgte mit Lipopolysaccharid (LPS) von *Salmonella abortus equi* (10 $\mu\text{g/ml}$) über 24 h bei 37°C und 5% CO_2 im Brutschrank. Die Bestimmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung erfolgte mit einem ELISA, aufgebaut aus Antikörpern der Fa. Pharmingen. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Hemmung der LPS-induzierten $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Hemmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung im 1:5 verdünnten Humanblut (n=8)

| Wirkstoff | Konzentration [$\mu\text{mol/l}$] | Hemmung der $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Salbutamol | 10 | 17 % |
| Loteprednol | 0,001 | 1 % |
| Loteprednol + Salbutamol | 0,001 + 10 | 44* % |

* ($p < 0.01$)

In vivo Untersuchungen wurden an Meerschweinchen durchgeführt, die durch zweimalige intraperitoneale (i.p.) Injektion einer Suspension aus Ovalbumin und Aluminiumhydroxid in physiologischer Kochsalzlösung an zwei aufeinander folgenden Tagen aktiv sensibilisiert wurden. Zwei Wochen nach der Sensibilisierung wurden die in einer Vernebelungsbox kurzzeitig einem Aerosol aus Ovalbuminlösung ausgesetzt. Durch die inhalative Allergen-Provokation kommt es 24 Stunden später zu einem starken Anstieg der Anzahl eosinophiler Granulozyten (Entzündungszellen) in der Lunge. Ähnlich wie bei den Asthmatikern, erfolgt zu diesem Zeitpunkt (24 Stunden nach der allergischen Provokation) eine Spülung der Lunge. Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der Lungenspülflüssigkeit wird mit einem Hämazytometer (Technicon H1E) bestimmt. Anschließend wird die prozentuale Hemmung der eosinophilen Granulozyten durch Testsubstanzen berechnet.

Um die Wirkstoffe genau dosiert intrapulmonal geben zu können, werden sie den Tieren durch einen in die Trachea eingebundenen Katheter als Pulver (mit Laktose vermischt) direkt in die Lunge verabreicht. Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt vor der Allergen-Provokation in kurzer Ketamin/Xylazin-Narkose, aus der die Tiere sofort aufwachen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Die Wirkung von Loteprednol und Formoterol alleine und in Kombination auf die Spätphasen-Eosinophilie in aktiv sensibilisierten Meerschweinchen

| Wirkstoff | Dosis in mg/kg intrapulmonal | Hemmung der Eosinophilie | Anzahl der Tiere |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|
| Loteprednol | 0,001 | 10,5 % | 5 |
| | 0,003 | 21,8 % | 5 |
| Formoterol | 0,0001 | 4,1 % | 4 |
| | 0,001 | 20,4 % | 4 |
| Loteprednol + Formoterol | 0,001 + 0,0001 | 36,1 %* | 6 |
| | 0,003 + 0,0001 | 45,2 %* | 6 |
| | 0,001 + 0,001 | 64,5 %** | 6 |

signifikant gegenüber Allergen-Provokation-Kontrolle: * (0,05); ** (p<0.01)

Wenn das "soft" Corticosteroid Loteprednol in der Dosis 0,001 mg/kg oder der β_2 -Agonist Formoterol in den Dosierungen 0,0001 mg/kg und 0,001 mg/kg bei intrapulmonaler Pulverapplikation untersucht wurde, kam es zu keiner oder einer marginalen Hemmung der allergisch induzierten Spätphasen-Eosinophilie. Wenn beide Wirkstoffe gleichzeitig gegeben wurden, konnte die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der Lungenspülflüssigkeit 24 Stunden nach Allergen-Provokation um 39,1 % bzw. 64,5 % (signifikant) reduziert werden.

Wie bereits kurz erwähnt wurde, rufen die Corticosteroide zahlreiche Nebenwirkung hervor, die ihre klinische Anwendung oft einschränkt. Besonders bei Kindern beeinflussen Corticosteroide das Wachstum. Im allgemeinen kann man sagen, daß das Wachstum der mit Corticosteroiden behandelten

asthmatischen Kinder jährlich um einen Zentimeter (1 cm) hinter den nicht mit Corticosteroiden behandelten zurückbleibt. Diese unerwünschte Nebenwirkung gilt für alle zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf dem Markt befindlichen Corticosteroide wie z.B. Budesonid oder Fluticason (vgl. Clissold S.P. and R.C. Heel., *Drugs* 28:485-518, 1984; Shaw R.J., *Respiratory Medicine* 88(Suppl.A):5-8, 1994; Barnes P.J. et al., *Am. J. Resp. Critical Care Med.* 157(3)Suppl. Part 2:S1-S53, 1998;). Bei einem Corticosteroid könnte es von großem Vorteil sein, wenn dieses Corticosteroid die Wachstumsentwicklung bei Kindern nicht beeinflussen würde. Um das Nebenwirkungspotential tierexperimentell zu erfassen, untersucht man den Einfluß der Corticosteroide auf die Thymusdrüse der Ratte.

Im ersten Versuch wurde Loteprednol im Vergleich zu Fluticason, Beclomethason und Budesonid ausgewachsenen Ratten über 5 Tage 1 x täglich subcutan appliziert. Bis zur Dosis 10 mg/kg s.c. Loteprednol konnte keine signifikante Reduktion des Thymusgewichtes gegenüber Kontrolltieren gemessen werden. Fluticason (1 mg/kg s.c.), Beclomethason (1 mg/kg s.c.) und Budesonid (2 mg/kg s.c.) zeigten eine signifikante Reduktion der Thymusgewichte (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wirkung von Corticosteroiden in hohen Dosen auf das Thymusgewicht von Ratten bei wiederholter subcutaner Applikation (5 Tage; je 1 x täglich)

| Wirkstoff | Dosis in mg/kg subcutane Gabe Mehrfachgabe (5 Tage, je 1 x täglich) | % Reduktion des Thymusgewichtes (mg/100 g KM) gegenüber Laktose- Kontrolle 0 |
|---------------|--|---|
| Loteprednol | 1 | 15 |
| | 10 | 28 |
| Fluticason | 1 | 65 (p<0,01) |
| Beclomethason | 1 | 51 (p<0,01) |
| Budesonid | 2 | 89 (p<0,05) |

Im zweiten Versuch wurde der Einfluß von Loteprednol auf die Thymusentwicklung von jungen Ratten (bei Versuchsbeginn 21 Tage alt) im Vergleich zu Budesonid und Fluticason intensiv untersucht (siehe Tabelle 4). Nach einer intrapulmonalen Langzeitgabe des Wirkstoffes in Pulverform über 29 Tage (1 x täglich) mittels Sonde wurden am Versuchsende die Thymusdrüsen entnommen und das Organgewicht pro 100 g Körpermasse bestimmt. Fluticason bewirkte in der Dosis 1,0 mg/kg und Budesonid in der Dosis 0,5 mg/kg eine signifikante Reduktion des Thymusgewichtes gegenüber Kontrolltieren, die mit Laktose behandelt wurden. Loteprednol zeigte bei intrapulmonaler Langzeitgabe erst in der hohen Dosis 20 mg/kg eine deutliche Reduktion des Thymusgewichtes.

Die therapeutische Breite der Cortikosteroide wurde mit Hilfe des Quotienten aus der Dosis (mg/kg) mit signifikanter Thymusinvolution (toxische Dosis) bei

wiederholter intrapulmonaler Gabe über 29 Tage (1 x täglich) und der therapeutischen Dosis bestimmt. Die therapeutische Dosis wurde am Asthma-Modell der Spätphasen-Eosinophilie an aktiv sensibilisierten Brown Norway Ratten ermittelt. Der Wirkstoff wurde den sensibilisierten Brown Norway Ratten in Narkose einmalig intrapulmonal 2 Stunden vor einer Allergen-Provokation (Challenge) verabreicht und 24 Stunden später die Lungen der Tiere in tiefer Narkose gespült. Anschließend wurde die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in der Lungenspülflüssigkeit von unbehandelten und mit Wirkstoff behandelten Ratten bestimmt. Corticosteroide wie Loteprednol hemmen die Einwanderung von Eosinophilen in die Lunge nach Allergen-Provokation. Aus den Hemmwerten steigender Wirkstoffdosen wurde die 50%ige inhibitorische Dosis (ID_{50} in $\mu\text{g/kg}$) an der allergisch induzierten Spätphasen-Eosinophilie ermittelt.

Für Loteprednol konnte eine große therapeutische Breite mit einem Quotienten von $45,5 \times 10^3$ ermittelt werden. Budesonid (5×10^3) und Fluticason (33×10^3) wiesen deutlich kleinere Quotienten auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Therapeutische Breite von Corticosteroiden an Ratten bei intrapulmonaler Pulverapplikation: Quotient aus toxischer Dosis (mg/kg) mit signifikanter Thymusinvolution bei wiederholter Gabe (29 Tage) und therapeutischer Dosis (ID₅₀ µg/kg) bei Einmalgabe an der Spätphasen-Eosinophilie in aktiv sensibilisierten Brown Norway Ratten.

| Wirkstoff | therapeutische Dosis an der Spätphasen-Eosinophilie ID ₅₀ in µg/kg | toxische Dosis mit signifikanter Thymusinvolution in mg/kg | Quotient aus toxischer Dosis: therapeutischer Dosis |
|-------------|---|--|---|
| Dosierung | <i>Einmalgabe, 2 h vor Allergen-Challenge</i> | <i>wiederholte Gabe, 29 Tage, 1 x täglich</i> | $\times 10^3$ |
| Applikation | <i>intrapulmonal</i> | <i>intrapulmonal</i> | |
| | | | |
| Loteprednol | 0.44 | 20 | 45.5 |
| Fluticason | 0.03 | 1 | 33 |
| Budesonid | 0.1 | 0.5 | 5 |
| | | | |

Damit ist Loteprednol hinsichtlich der therapeutischen Breite den Steroiden Fluticason und Budesonid deutlich überlegen.

Die Menge an zu verabreichendem Soft-Steroid und β_2 -Adrenorezeptoragonist hängt unter anderem von der Wirksamkeit, Wirkungsdauer und der Art und dem Schweregrad der zu behandelnden Krankheit ab. Weiterhin ist die Konstitution und das Alter des Patienten von Bedeutung. Das Verhältnis Formoterol zu Loteprednol kann beispielsweise im Bereich zwischen 2:1 und 1:500, vorzugsweise zwischen 1:8 und 1:63, besonders bevorzugt zwischen 1:8 und 1:42, jeweils bezogen auf das Gewicht, liegen. So hat sich beispielsweise ein Verhältnis von 1:10 bis 1:35 als günstig erwiesen. Die beiden Komponenten können simultan, sequentiell oder separat verabreicht werden.

Wegen der langen Wirkdauer beider Wirkstoffe ist eine täglich zweimalige Dosierung bevorzugt. Ein angemessener Dosisbereich von Formoterol liegt zwischen 6 und 100 µg/die, wobei ein Dosisbereich von 6 bis 48 µg/die bevorzugt ist. Für Loteprednol kann man den täglichen angemessenen Dosisbereich mit 50 – 2000 µg/die angeben. Bevorzugt wird eine tägliche Dosierung von 100 bis 1000 µg/die. Wegen der im Tierexperiment und auch in der Behandlung der allergischen Conjunctivitis nachgewiesenen Unbedenklichkeit kann Loteprednol in der Kombination täglich auch bis auf 3000 µg dosiert werden.

Die erfindungsgemäße Kombination aus Soft-Steroid und β_2 -Adrenorezeptoragonist kann bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, wie Erkrankungen der unteren Atemwege, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD), z.B. Asthma bronchiale, chronisch-obstruktiver Bronchitis, Lungenemphysem mit reversibler Obstruktion, Bronchialasthma und anderen Bronchialerkrankungen verwendet werden. Es kann auch zur Behandlung von Allergien verwendet werden.

Beispiel 1:

Dosieraerosol mit 6 µg Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 µg Loteprednol Etabonat pro Hub

1.000 g 2H-Heptafluorpropan (= Treibmittel 227) werden auf eine Temperatur von etwa -55°C abgekühlt und unter Rühren mit einer Lösung aus 11,7 g Polyoxyethylen-25-glyceryl-trioleat (Handelsname: Tagat®TO, Goldschmidt AG) in 11,7 g absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden 3,34 g mikronisiertes Loteprednol Etabonat und 0,1 g mikronisiertes Formoterol Fumarat Dihydrat zugesetzt und die entstehende Suspension intensiv homogenisiert. Unter weiterem Rühren und Kühlen wird die Suspension mit gekühltem Treibmittel 227 auf 1.170,0 g aufgefüllt und sodann in Metall Dosen abgefüllt, die mit

Dosierventilen verschlossen werden, welche pro Hub 50 µl der Suspension freisetzen.

Pro Hub werden 6 µg Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 µg Loteprednol Etabonat freigesetzt.

Beispiele 2 bis 4:

Es wird gearbeitet wie im Beispiel 1, jedoch werden statt der dort genannten Mengen an Wirksubstanzen folgende Mengen eingesetzt:

| Beispiel | Pro Ansatz eingesetzter Wirkstoff | | Pro Hub freigesetzter Wirkstoff | |
|----------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat |
| 2 | 0,2 g | 3,34 g | 12 µg | 200 µg |
| 3 | 0,2 g | 8,35 g | 12 µg | 500 µg |
| 4 | 0,4 g | 8,35 g | 24 µg | 500 µg |

Beispiel 5:

Pulverinhalation mit 6 µg Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 µg Loteprednol Etabonat pro Einzeldosis

0,51 g mikronisiertes Formoterol Fumarat Dihydrat werden mit 10 g α-Lactose Monohydrat gemischt, die Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 0,3 mm gesiebt und im Turbula-Mischer (Hersteller: Bachofen, Basel, Schweiz) 10 Minuten lang gemischt.

17 g Loteprednol Etabonat werden mit 340 g α -Lactose Monohydrat gemischt, die Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 0,3 mm gesiebt und im Turbula-Mischer 10 Minuten lang gemischt.

Die beiden Mischungen werden vereinigt, die Mischung erneut durch ein Sieb der Maschenweite 0,3 mm gesiebt, mit α -Lactose Monohydrat auf 1.020 g aufgefüllt und nochmals 30 Minuten lang im Turbula-Mischer gemischt.

Die Mischung wird in einen Pulverinhalator gefüllt, der pro Einzeldosis 12 mg der Mischung freisetzt. 12 mg der Mischung enthalten 6 μ g Formoterol Fumarat Dihydrat und 200 μ g Loteprednol Etabonat.

Beispiele 6 bis 8:

Es wird gearbeitet wie in Beispiel 5, jedoch werden statt der dort genannten Mengen an Wirksubstanzen folgende Mengen eingesetzt:

| Beispiel | Pro Ansatz eingesetzter Wirkstoff | | Pro Einzeldosis enthaltener Wirkstoff | |
|----------|--------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat | Formoterol Fumarat Dihydrat | Loteprednol Etabonat |
| 6 | 1,02 g | 17,0 g | 12 μ g | 200 μ g |
| 7 | 1,02 g | 42,5 g | 12 μ g | 500 μ g |
| 8 | 2,04 g | 42,5 g | 24 μ g | 500 μ g |

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend, getrennt oder zusammen, eine wirksame Menge an (i) einem Soft-Steroid und/oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon und (ii) mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten für die simultane, sequentielle oder separate Verabreichung durch Inhalation bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Säugetieren.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon, handelt.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol Etabonat handelt.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der β_2 -Adrenozeptor-Agonist aus der Gruppe bestehend aus Salbutamol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol und deren pharmazeutisch verträglichen Salze ausgewählt ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Formoterol enthält.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Salmeterol enthält.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Reproterol enthält.

8. Arzneimittel zur Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, enthaltend eine wirksame Menge an (i) Loteprednol und (ii) mindestens ein β_2 -Sympathomimetikum in fixer oder freier Kombination, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, enthaltend den Wirkstoff Loteprednol und mindestens ein β_2 -Sympathomimetikum, dadurch gekennzeichnet, daß man Loteprednol und das β_2 -Sympathomimetikum oder die β_2 -Sympathomimetika, einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.

10. Verwendung der Kombination aus Loteprednol und mindestens einem β_2 -Sympathomimetikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22956 A3

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/57,
31/165, 31/56, A61P 11/00

Dresden (DE). HEER, Sabine [DE/DE]; Lindenauer
Strasse 13, 01445 Radebeul (DE). ENGEL, Jürgen
[DE/DE]; Erlenweg 3, 63755 Alzenau (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09392

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA,
CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR,
KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
TR, UA, US, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 47 235.1 30. September 1999 (30.09.1999) DE

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der Pikardie 10,
01277 Dresden (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 11. Oktober 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SZELENYI, Ist-
van [DE/DE]; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE).
POPPE, Hildegard [DE/DE]; Kieler Strasse 6, 01109

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMBINATION OF LOTEPREDNOL AND β_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS

WO 01/22956 A3 (54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION VON LOTEPREDNOL UND β_2 -ADRENOZEPTOR-AGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel combination of a soft steroid, especially loteprednol, and at least one β_2 -adrenoceptor agonist for treating allergies and/or respiratory tract diseases simultaneously, sequentially or separately; to medicaments containing said combination, to methods for producing such medicaments and to the use of the novel combination for producing medicaments for the simultaneous, sequential or separate treatment of allergies and/or respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere oteprednol, und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, die Kombination enthaltende Arzneimittel, Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel und die Verwendung der neuen Kombination zur Herstellung von Arzneimitteln zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/09392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/57 A61K31/165 A61K31/56 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | L.BJERMER, L.LARSSON: "Long-acting beta-2-agonists: how are they used in an optimal way?" RESPIRATORY MEDICINE, vol. 91, no. 10, 1997, pages 587-591, XP000992766 page 587 page 588 page 590, column 1 --- -/- | 1,4 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2001

Date of mailing of the international search report

27/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | T. VAN DER MOLEN E.A.: "Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids" THORAX, vol. 52, no. 6, 1997, pages 535-539, XP000992767 page 535 page 537 page 538, column 2 page 539, column 1 --- | 1,4 |
| X | US 5 830 490 A (R.E.WEINSTEIN, A.M.WEINSTEIN) 3 November 1998 (1998-11-03) claims 1,3 --- | 1 |
| P,X | WO 00 28979 A (SKYEPHARMA) 25 May 2000 (2000-05-25) claims 1,7,8,14,15 page 13, line 25 -page 14, line 20 ----- | 1-6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09392

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|------------------|
| US 5830490 | A | 03-11-1998 | NONE | |
| WO 0028979 | A | 25-05-2000 | AU 6457899 A | 05-06-2000 |

PC1/EP 00/09392

| | | |
|--|---|--|
| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/57 A61K31/165 A61K31/56 A61P11/00 | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | L.BJERMER, L.LARSSON: "Long-acting beta-2-agonists: how are they used in an optimal way?" RESPIRATORY MEDICINE, Bd. 91, Nr. 10, 1997, Seiten 587-591, XP000992766 Seite 587 Seite 588 Seite 590, Spalte 1 | 1,4 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 20. April 2001 | | 27/04/2001 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Beauftragter Peeters, J |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | T. VAN DER MOLEN E.A.: "Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids" THORAX, Bd. 52, Nr. 6, 1997, Seiten 535-539, XP000992767 Seite 535 Seite 537 Seite 538, Spalte 2 Seite 539, Spalte 1 --- | 1,4 |
| X | US 5 830 490 A (R.E.WEINSTEIN, A.M.WEINSTEIN) 3. November 1998 (1998-11-03) Ansprüche 1,3 --- | 1 |
| P,X | WO 00 28979 A (SKYE PHARMA) 25. Mai 2000 (2000-05-25) Ansprüche 1,7,8,14,15 Seite 13, Zeile 25 -Seite 14, Zeile 20 ----- | 1-6 |

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09392

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5830490 | A | 03-11-1998 | KEINE | |
| WO 0028979 | A | 25-05-2000 | AU 6457899 A | 05-06-2000 |